

0- 798555

*На правах рукописи*

*Соколова*

**Соколова Наталья Равильевна**

**АЦИЛИРОВАНИЕ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ,  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ И АММИАКА  
ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОЙНОЙ И  
БЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТ  
В ВОДНОМ 1,4-ДИОКСАНЕ**

**02.00.03 – органическая химия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

**Иваново – 2012**

Работа выполнена на кафедре органической и физической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановский государственный университет»

**Научный руководитель:**  
доктор химических наук, профессор Кустова Татьяна Петровна

**Официальные оппоненты:**  
доктор химических наук, профессор Ломова Татьяна Николаевна, заведующая лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново;

доктор химических наук, профессор Дорогов Михаил Владимирович, заведующий кафедрой органической химии и директор научно-образовательного центра «Инновационные исследования» ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Ведущая организация:**  
ФГБОУ ВПО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола.

Защита диссертации состоится 24 декабря 2012 г в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.063.01 при ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7.  
Тел. (4932)32-54-33. Факс (4932)32-54-33, e-mail [dissovet@isuct.ru](mailto:dissovet@isuct.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ивановского государственного химико-технологического университета по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 10.

Автореферат разослан «23» ноября 2012 года

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ



0000786096

Ученый секретарь  
совета  
Д 212.063.01

Кувшинова Е.М.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Интерес к исследованию кинетических закономерностей реакций ацильного переноса с участием аминокислотных соединений разных классов диктуется исключительно широкими возможностями применения продуктов этих реакций. Так ациламинокислоты применяются в качестве действующих веществ многих лекарственных препаратов, являются ценным сырьем в производстве парфюмерно-косметических средств, обладают поверхностной активностью и выступают в качестве ингибиторов коррозии. Аренсульфонилирование аминокислот лежит в основе ингибирования целого ряда важных ферментов: карбоангидразы (ЕС 4.2.1.1.), коллагеназы (ЕС 3.4.24.7), гистондеацетилазы ЕС 2.3.1.48) и др. Для выяснения механизма ингибирования безусловно важную информацию дают кинетические исследования модельных реакций в средах, близких по своим свойствам клеточному цитозолю. К таким средам, по мнению многих исследователей, относится водный 1,4-диоксан, использованный нами при изучении кинетики ацилирования аминокислотных соединений производными бензойной и бензолсульфоновой кислот.

Практически не изученными в ацилировании до недавнего времени оставались гетероциклические амины, в том числе выбранные нами в качестве объектов исследования морфолин и пиперидин. Эти соединения, обладающие свойствами вторичных аминов, являются структурными фрагментами большого числа биологически активных веществ. Препараты на их основе, в том числе сульфонамиды, используются в качестве анестезирующих, бактерицидных средств, ветеринарных препаратов, пестицидов и т.д.

Для создания концепции реакционной способности аминов в реакциях ацильного переноса требуется пополнение банка кинетических данных по процессам ацилирования  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических аминов и аммиака (родоначальника ряда аминов) производными ароматических карбоновых и сульфоновых кислот. Кроме того, знание кинетических закономерностей указанных процессов позволит проводить реакции в оптимальных условиях (температура, растворитель) уже на стадии создания комбинаторных библиотек потенциальных лекарств – амидов и сульфонамидов, а также в промышленных масштабах при реализации непрерывных технологических схем синтеза этих продуктов.

Настоящая работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ, проводимых ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет» по теме «Кинетика и механизм реакций в растворах», и имела финансовую поддержку Программы Министерства образования и науки РФ «Развитие механизмов интеграции Ивановского государственного университета и Института проблем химической физики РАН» (проект 2.2.1.1.2820 (2009–2010)), а также в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации «Научно-исследовательские работы ФГБОУ ВПО "Ивановский государственный уни-

верситет"» (2012), вошла в число победителей Конкурса научных грантов ИвГУ «Развитие научно-исследовательской и инновационной деятельности молодых преподавателей, сотрудников, аспирантов и студентов на 2009-2010 гг.».

**Цель работы:** проведение исследования реакционной способности алифатических аминокислот в ацилировании производными бензойной и бензолсульфоновой кислот в водном 1,4-диоксане.

Для достижения поставленной цели исследования в работе решались следующие задачи:

- изучение кинетических закономерностей реакций трех алифатических  $\alpha$ -аминокислот с моно-, ди- и тринитрозамещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты в растворителе вода – 1,4-диоксан в политермических условиях;
- экспериментальное изучение влияния состава водно-диоксанового растворителя на кинетику реакций глицина, *L*-валина и *L*-пролина с 4-нитро- и 2,4,6-тринитрофенилбензоатами;
- изучение кинетики взаимодействия аммиака, морфолина и пиперидина с 4-нитро- и 2,6-динитрофениловыми эфирами бензойной кислоты;
- исследование кинетических закономерностей аренсульфонилирования аммиака, глицина и гетероциклических аминов в водном 1,4-диоксане;
- сравнение экспериментальных данных по кинетике ацилирования  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических аминов и аммиака производными бензойной и бензолсульфоновой кислот с полученными ранее кинетическими данными сходственных реакций.

**Объекты исследования:** алифатические  $\alpha$ -аминокислоты: глицин, *L*-валин, *L*-пролин; гетероциклические амины: морфолин, пиперидин; аммиак; хлорангидриды: бензолсульфокислоты, 3-нитробензолсульфокислоты, *n*-толуолсульфокислоты; эфиры бензойной кислоты: 4-нитрофениловый эфир бензойной кислоты (4-НФЭБК), 2,4-, 2,5-, 2,6-динитрофениловые эфиры бензойной кислоты (2,4-, 2,5-, 2,6-ДНФЭБК), 2,4,6-тринитрофениловый эфир бензойной кислоты (2,4,6-ТНФЭБК).

**Метод исследования:** спектрофотометрический (в видимой и УФ областях).

**Научная новизна.** Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности алифатических  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических аминов и аммиака в бензоилировании и аренсульфонилировании в растворителе вода – 1,4-диоксан в политермических условиях. Выявлено влияние природы аминокислот, структуры ацилирующих агентов и состава растворителя на константы скоростей изученных процессов. Получены значения кинетических и активационных параметров реакций, обнаружен компенсационный эффект. Близкие значения изокинетических температур позволяют высказать предположение о едином механизме ацилирования рассмотренных аминокислот производными бензойной и бензолсульфоновой кислот.

Впервые исследована зависимость реакционной способности аминокислот в ацилировании эфирами бензойной кислоты от состава бинарного водно-диоксанового растворителя. Показано, что с ростом доли воды в растворителе активность аминокислот в ацилировании увеличивается.

Установлено, что в ряду изученных аминосоединений самым реакционно-способным является пиперидин, обладающий наибольшей основностью. Константы скорости реакций с участием аренсульфонилхлоридов выше констант скорости ацилирования эфирами бензойной кислоты.

Впервые были получены уравнения, адекватно описывающие взаимосвязь констант скорости ацилирования аминов с особенностями структуры ацилирующих агентов.

Показана возможность прогнозирования констант скорости ацилирования алифатических аминов на основе кинетических параметров реакций с участием глицина.

**Практическая значимость.** Результаты спектрофотометрического исследования взаимодействия алифатических аминосоединений с производными ароматических карбоновых и сульфоновых кислот пополняют банк кинетических данных по ацилированию аминов различного строения.

В связи с биологической активностью ацилпроизводных аминокислот и гетероциклических аминов, кинетические характеристики процессов с их участием будут полезны для совершенствования технологии синтеза практически важных продуктов: фармацевтических, парфюмерно-косметических препаратов и др. В ходе рассматриваемых процессов происходит образование амидных и сульфонамидных связей, которые в настоящее время являются предметом пристального внимания биохимиков в связи с созданием научных основ ингибирования ряда ферментов. Полученные кинетические данные могут быть использованы для разработки отдельных аспектов теории ферментативного катализа.

**Апробация работы.** Результаты исследований были доложены и обсуждены на XVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, МГУ, 2009); XIX Всероссийской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, УрГУ, 2009); IV школе-семинаре молодых ученых «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, ИГХТУ, 2009); IV и V Региональных конференциях молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения) (Иваново, ИХР РАН, 2009, 2010); IX и X Фестивалях студентов, аспирантов и молодых учёных ИвГУ «Молодая наука в классическом университете» (Иваново, ИвГУ, 2010, 2011, 2012); Международной научно-практической конференции «Регионы в условиях неустойчивого развития» (Кострома, КГУ им. Н.А. Некрасова, 2010); Межвузовском научно-практическом семинаре «Молодая наука – пожарной безопасности XXI века» (Иваново, ГПС МЧС, 2010);

7-й Всероссийской конференции «Молекулярное моделирование» (Москва, ГЕОХИ РАН, 2011); XI Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» и VI Конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения) (Иваново, ИХР РАН, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 10 статей (5 из них в журналах из перечня ВАК) и 10 тезисов докладов научных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы работы изложены на 127 страницах машинописного текста и содержат 44 таблицы, 22 рисунка. Список цитируемой литературы включает 106 наименований отечественных и зарубежных источников.

**Личный вклад автора** заключался в проведении кинетического эксперимента лично или совместно со студентами-дипломниками ИвГУ под руководством и при участии д.х.н., проф. Т.П. Кустовой и к.х.н., доц. Н.В. Калининой; участии в обсуждении результатов теоретических и экспериментальных исследований.

Автор выражает особую благодарность к.х.н., доц. Н.В. Калининой за помощь и поддержку на всех этапах работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** включает в себя три раздела. В первом разделе проанализированы литературные источники, посвященные механизму нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода и на сульфонильном центре. Во втором разделе обсуждаются кинетические закономерности N-ацилирования аминокислот в водно-органических средах. В третьем разделе рассматривается кинетика реакций ряда аминосоединений с галогенангидридами ароматических сульфоновых кислот в органических и водно-органических растворителях.

**Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ** содержит описание методов синтеза и очистки реагентов и растворителей, методики кинетических измерений и уравнения для расчета констант скорости. В случае аренсульфонилирования константы скорости определяли спектрофотометрическим методом в УФ-области ( $\lambda = 242$  нм); за скоростью реакции следили по уменьшению концентрации сульфонилхлорида. В реакциях с эфирами контроль скорости осуществляли в видимой области при  $\lambda = 400$  нм (индикаторный метод) по концентрации нитрофенолят-ионов, выделяющихся в ходе реакций.

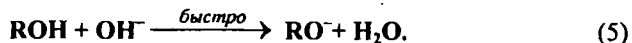
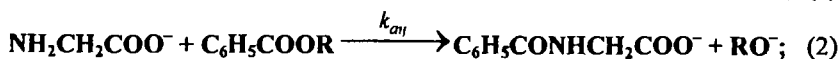
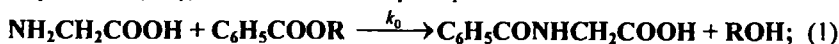
**Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ** состоит из двух разделов и посвящена изучению кинетики ацилирования алифатических  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических аминов и аммиака производ-

ными бензойной и бензолсульфоновой кислот в растворителе вода – 1,4-диоксан.

**Раздел 3.1. Реакционная способность  $\alpha$ -аминокислот, алифатических аминов и аммиака в  $N$ -ацилировании эфирами бензойной кислоты в водном диоксане**

Влияние растворителя вода-1,4-диоксан на кинетику реакций глицина,  $L$ -пролина и  $L$ -валина с 4-НФЭБК и 2,4,6-ТНФЭБК эфирами бензойной кислоты изучали при изменении содержания воды в системе 30 – 80 мас. %. Для исследования влияния строения ацилирующих агентов на скорость кинетику ацилирования тех же аминокислот в системе вода (40 мас. %)–1,4-диоксан были выбраны 4-НФЭБК, 2,4- 2,5-, 2,6-ДНФЭБК и 2,4,6-ТНФЭБК.

В ходе взаимодействия  $\alpha$ -аминокислот со сложными эфирами могут протекать реакции (1-5), как показано на примере глицина:



Здесь R – радикал соответствующего ацилирующего агента.

Скорость изменения концентрации эфира ( $C_{\text{эф}}$ ) описывается уравнениями:

$$-\frac{dc_{\text{эф}}}{d\tau} = k_0 c_0 c_{\text{эф}} + k_{\text{ан}} c_a c_{\text{эф}} + k_{\text{H}_2\text{O}} c_{\text{H}_2\text{O}} c_{\text{эф}} + k_{\text{OH}^-} c_{\text{OH}^-} c_{\text{эф}} = k_{\text{н}} c_{\text{эф}}; \quad (6)$$

$$k_{\text{н}} = k_0 c_0 + k_{\text{ан}} c_a + k_{\text{H}_2\text{O}} c_{\text{H}_2\text{O}} + k_{\text{OH}^-} c_{\text{OH}^-}, \quad (7)$$

где  $k_0$ ,  $k_{\text{ан}}$  – константы скорости ацилирования нейтральной и анионной форм  $\alpha$ -аминокислоты соответственно,  $k_{\text{H}_2\text{O}}$ ,  $k_{\text{OH}^-}$  – константы скорости гидролиза,  $k_{\text{н}}$  – наблюдаемая константа скорости реакции,  $c_0$ ,  $c_a$ ,  $c_{\text{H}_2\text{O}}$ ,  $c_{\text{OH}^-}$  – концентрации нейтральной, анионной форм  $\alpha$ -аминокислоты, воды и гидроксид-ионов.

Кинетику ацилирования изучали в щелочной среде при pH = 8–9, когда единственной реакционноспособной формой аминокислот являлись их анионы. Условия эксперимента подбирали таким образом, чтобы вклад реакций гидролиза эфира в наблюдаемую скорость реакции был пренебрежимо мал по сравнению со скоростью ацилирования. В этом случае константы скорости  $N$ -ацилирования анионов  $\alpha$ -аминокислот  $k_{\text{ан}}$  можно рассчитать по формуле:

$$k_{\text{ан}} = \frac{k_{\text{н}}}{c_a} \quad (8)$$

Значения констант скорости  $k_{\text{ан}}$  изученных реакций приведены в табл. 1.

Зависимости констант скорости от состава растворителя имеют сложный характер, зависящий как от природы  $\alpha$ -аминокислоты, так и от строения ацилирующего агента. Нелинейный вид зависимостей может быть связан с участием компонентов водно-органического растворителя в образовании моле-

кулярных комплексов  $\alpha$ -аминокислота – растворитель разного состава. Концентрация этих комплексов и их роль в образовании переходного состояния изменяются с изменением состава и природы растворителя.

Таблица 1

Значения  $k_{\text{ак}}$  реакций  $\alpha$ -аминокислот с эфирами бензойной кислоты в растворителе вода – 1,4-диоксан

$X_{\text{H}_2\text{O}}$	$k_{\text{ак}}, \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$					
	Gly + 4-НФЭБК			L-Val+ 4-НФЭБК	L-Pro+ 4-НФЭБК	Gly+2,4,6-ТНФЭБК
	298 К	303 К	308 К	298 К	298 К	298 К
0,677	–	–	–	–	0,686	10,2
0,765	0,095	0,140	0,188	0,0100	1,12	12,6
0,830	0,14	0,204	0,266	0,0166	1,53	16,7
0,880	0,18	0,260	0,344	0,0227	1,9	19
0,919	0,19	0,270	0,352	0,0333	2,1	22
0,951	0,198	0,274	0,364	0,0570	2,54	26
$X_{\text{H}_2\text{O}} = 0,765$						
Эфир	Gly			L-Val	L-Pro	
	298 К	303 К	308 К	298 К	298 К	
2,4-ДНФЭБК	2,12	2,66	3,32	0,54	11,1	
2,5-ДНФЭБК	0,420	0,559	0,739	0,090	7,9	
2,6-ДНФЭБК	0,296	0,379	0,522	0,057	2,97	
2,4,6-ТНФЭБК	11,2	13,3	14,9	5,2	36,5	
ФЭБК	0,0014*	-	-	$9,6\cdot 10^{-5}$ *	$5,6\cdot 10^{-2}$ *	
3-НФЭБК	0,015*	-	-	0,0018*	0,320*	

\*  $k_{\text{ак}}$  рассчитаны по уравнениям (10-12)

Значения энергии, энтальпии и энтропии активации реакций глицина с изученными эфирами в растворителе вода (40 – 80 мас. %) – диоксан приведены в табл. 2. Эти значения близки к значениям активационных параметров указанной реакции в водном изопропанол.

При увеличении мольной доли воды в водном диоксане во всех изученных реакциях величины  $k_{\text{ак}}$  возрастают, а энергии, энтальпии и энтропии активации уменьшаются (табл. 3). Причиной роста  $k_{\text{ак}}$  и снижения энергии активации может являться образование молекулярных комплексов  $\alpha$ -аминокислот с компонентами растворителя, и в первую очередь – воды, посредством водородных связей. За счет образования комплексов реагирующих веществ с молекулами растворителя структура активированного комплекса становится более упорядоченной; в связи с этим энтропия активации становится более отрицательной при увеличении доли воды в водном диоксане. В реакции глицина с 4-НФЭБК в растворителе вода-диоксан наблюдается компенсационный эффект по отношению к составу растворителя (уравнение 9):

$$\Delta H^{\circ} = (92500 \pm 2500) + (440 \pm 25) \cdot \Delta S^{\circ}; r = 0,995 \quad (9)$$



Таблица 2

Активационные параметры реакций глицина со сложными эфирами в системе вода-1,4-диоксан.  $X_{H_2O}$  – мольная доля воды

$X_{H_2O}$	$E$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж· моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	Эфир	$E$ , кДж· моль <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ , кДж· моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж· моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
4-НФЭБК				$X_{H_2O} = 0.765$			
0,765	52 ± 3	50	98 ± 7	2,4- ДНФЭБК	33,7 ± 0,5	31,2 ± 0,5	134 ± 2
0,830	49 ± 4	47	105 ± 8	2,5- ДНФЭБК	43,1 ± 0,4	40,6 ± 0,4	116 ± 2
0,880	48 ± 2	46	106 ± 7	2,6- ДНФЭБК	43 ± 4	41 ± 4	118 ± 9
0,919	47 ± 3	45	109 ± 7	2,4,6- ТНФЭБК	22 ± 2	20 ± 2	160 ± 7
0,951	46 ± 1	44	111 ± 5				

Для всех изученных аминокислот значения  $k_{ac}$  реакций с эфирами увеличиваются в ряду: 4-НФЭБК < 2,6-ДНФЭБК < 2,5-ДНФЭБК < 2,4-ДНФЭБК < 2,4,6-ТНФЭБК. Данная последовательность обусловлена электроноакцепторным действием нитрогруппы, которое сильнее проявляется в положениях 2 и 4 и слабее – в положении 3 феноксидного радикала. Между логарифмами констант ацилирования и константами заместителей в феноксидном радикале эфиров  $\sigma^-$  существуют линейные зависимости (10-12):

$$\lg k_{ac}^{gly} = -(2,9 \pm 0,2) + (1,5 \pm 0,1) \cdot \sigma^-; \quad r = 0,994 \quad (10)$$

$$\lg k_{ac}^{pro} = -(1,3 \pm 0,2) + (1,07 \pm 0,08) \cdot \sigma^-; \quad r = 0,995 \quad (11)$$

$$\lg k_{ac}^{val} = -(4,3 \pm 0,2) + (1,9 \pm 0,1) \cdot \sigma^-; \quad r = 0,997 \quad (12)$$

Определенные по уравнениям (10-12) константы скорости ацилирования глицина, *L*-пролина и *L*-валина незамещенным фениловым эфиром бензойной кислоты (ФЭБК) в водном диоксане приведены в табл. 1. Эти значения существенно меньше констант скорости реакций тех же аминокислот с нитрозамещенными эфирами. Уравнения (10-12) были использованы для предсказания значений  $k_{ac}$  реакций глицина, *L*-пролина и *L*-валина с 3-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты (3-НФЭБК) (табл. 1), кинетика которых в водном диоксане экспериментально не изучалась.

В реакциях глицина со сложными эфирами наблюдается изокинетическая зависимость (уравнение 13):

$$\Delta H^\ddagger = (97500 \pm 2000) + (489 \pm 15) \Delta S^\ddagger; \quad r = 0,999 \quad (13)$$

Изокинетическая температура данной реакционной серии составляет 489 К, что существенно выше температуры кипения растворителя, поэтому экспериментальное изучение кинетики реакции при этой температуре невозможно.

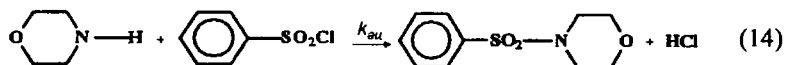
Существование зависимостей (10-13), а также близкие значения энергий и энтропий активации реакций глицина с различными эфирами свидетельству-

ют о том, что введение одной или нескольких нитрогрупп в качестве заместителей в феноксидный радикал эфира влияет на скорость ацилирования, не изменяя механизма реакции.

Кинетика реакций аммиака, морфолина (*Morf*) и пиперидина (*Pip*) с 4-НФЭБК и 2,6-ДНФЭБК была исследована в растворителе вода – 1,4-диоксан с содержанием воды 40 мас. % при 298 К. Значения констант скорости ацилирования  $k_{ac}$  реакций с 4-НФЭБК при 298 К составили: 0,0035 ( $\text{NH}_3$ ), 0,103 (*Morf*) и 2,30 л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (*Pip*). Реакционная способность изученных аминосоединений возрастает в ряду: аммиак < валин < глицин < морфолин < пролин < пиперидин. Увеличение скорости ацилирования при переходе от аммиака к пиперидину можно объяснить электронодонорным влиянием заместителей в аминах на реакционный центр – атом азота.

### **Раздел 3.2. Кинетика аренсульфонилирования аммиака, глицина и гетероциклических аминов в водном 1,4-диоксане**

Кинетику аренсульфонилирования глицина, аммиака, морфолина и пиперидина бензолсульфонилхлоридом (БСХ) и 4-толуолсульфонилхлоридом (4-ТСХ) в водном диоксане, содержащем 40 мас. % воды, изучали спектрофотометрическим методом ( $\lambda = 242$  нм). Значение *pH* рабочих растворов, в зависимости от природы амина, составляло 6,5-7,5. Взаимодействие аминосоединений с хлорангидами показано на примере реакции морфолина и БСХ (14). Параллельно аренсульфонилированию амина в водном диоксане протекает гидролиз сульфонилхлорида (15).



Кинетическое уравнение реакции имеет вид:

$$-\frac{dc_{cx}}{dt} = k_2 c_{cx} + k_{ac} c_a c_{cx} \quad (16)$$

Здесь  $c_a$  и  $c_{cx}$  – текущие концентрации амина и сульфонилхлорида соответственно. Поскольку в качестве исходных реагентов использовали соли аммония, морфолина и пиперидиния, а также глицин, существующий в растворе в виде цвиттериона, концентрация реакционноспособной формы амина ( $c_a$ ) определялась равновесием:



Наблюдаемая константа скорости, в соответствии с уравнением (18), линейно зависит от концентрации соответствующих катионов ( $c_+$ ), тангенс угла наклона концентрационной зависимости обозначен  $k_{\phi}$  (19).

$$k_n = k_2 + \frac{k_{ac} K_a}{c_{H^+}} \cdot c_+ \quad (18) \qquad k_{\phi} = \frac{k_{ac} K_a}{c_{H^+}} \quad (19)$$

Для нахождения одной константы скорости ацилирования требовалось провести серию, включающую не менее 10 кинетических опытов. Полученные кинетические данные представлены в табл. 3, 4.

Константы скорости аренсульфонилирования аммиака при 298 К  $k_{ac}$  в растворителе вода (40 мас. %) – диоксан составили: 3,7 (БСХ), 2,2 (4-ТСХ), 85 (3-НБСХ) (л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>). Реакционная способность сульфонилхлоридов возрастает в ряду: 4-ТСХ < БСХ < 3-НБСХ, что согласуется с существующими представлениями об электронном влиянии заместителей на сульфонильный реакционный центр.

Для реакций сульфонилхлоридов с аммиаком и глицином наблюдается линейность между  $\lg k_{ac}$  и константами Гаммета  $\sigma$ . Значения угловых коэффициентов обеих зависимостей равны 1,85. Одинаковая чувствительность реакций аммиака и глицина к влиянию заместителя в сульфонилхлориде может быть обусловлена единством механизма указанных реакций.

Таблица 3

Кинетические параметры реакций глицина с хлорангидридами аренсульфоновых кислот в растворителе вода (40 мас. %) – 1,4-диоксан

T, К	$k_{ac}$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$E_a$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$E$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
БСХ						38	91
303	171 ± 6	64 ± 3	26 ± 2	203 ± 9	124 ± 7		
308	213 ± 4						
313	243 ± 6						
298	145*						
4-ТСХ							
298	82 ± 5	65 ± 2	27 ± 2	206 ± 6	127 ± 6		
308	121 ± 6						
313	142 ± 5						
3-НБСХ**							
298	148	59	23	186	107		

\* Рассчитано по энергии активации.

\*\* Кустова Т.П., Щеглова Н.Г. и др. Журнал общей химии. — 2010. — Т. 80, № 5. — С. 802-805.

Таблица 4

Кинетические характеристики реакций морфолина и пиперидина с сульфонилхлоридами в растворителе вода (40 мас. %) – 1,4-диоксан

Нуклеофил	$k_{ac}$ , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$E_a$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$E$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$-\Delta S^\ddagger$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ , кДж·моль <sup>-1</sup>
4-ТСХ					
Морфолин	71	50 ± 3	9	208 ± 9	41
Пиперидин	1424	77 ± 8	24	139 ± 12	53
БСХ					
Морфолин	166	53 ± 1	12	200 ± 4	41
Пиперидин	2768	69 ± 3	16	168 ± 9	53

По температурной зависимости эффективных констант скорости аренсульфонирования  $k_i = k_{эф} c_{H^+} = k_{ап} K_a$  были рассчитаны эффективные значения энергий активации  $E_i$  и изменений энтропии активации  $\Delta S_i^\ddagger$ , изученных реакций (табл. 3,4). В соответствии с приведенным соотношением  $k_i$  и  $k_{ап}$ , величины  $E_i$  и  $\Delta S_i^\ddagger$ , кроме энергии и энтропии активации изучаемой реакции  $E$  и  $\Delta S^\ddagger$ , включают изменения энтальпии  $\Delta H^0$  и энтропии  $\Delta S^0$  равновесия (17):

$$E_i = E + \Delta H^0 \quad (20) \quad \Delta S_i^\ddagger = \Delta S^\ddagger + \Delta S^0 \quad (21)$$

Энергии и энтропии активации ацилирования глицинат-иона  $E$  и  $\Delta S^\ddagger$  (табл. 3) рассчитывали на основании литературных данных по  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  диссоциации глицина в водном диоксане. Для оценки  $E$  и  $\Delta S^\ddagger$  ацилирования морфолина и пиперидина использовали имеющиеся в литературе термодинамические параметры диссоциации их протонированных форм в воде.

Из данных табл. 3,4 видно, что основной вклад в эффективные энергии активации вносят энтальпии диссоциации протонированных аминогрупп  $\Delta H^0$ , существенно увеличивая значения  $E_i$ . Отсюда следует, что повышение температуры, незначительно изменяя скорость аренсульфонирования непротонированных аминов, оказывает сильное влияние на эффективную скорость реакции. Подобное явление, согласно данным литературы, наблюдалось ранее в реакциях аминокислот с бензоилхлоридом и аренсульфонилхлоридами.

Между логарифмами констант скорости аммиака и глицина существует линейная зависимость с угловым коэффициентом, близким к 1. Следует отметить, что данная корреляция соблюдается и при включении в нее констант скорости реакций указанных аминов с другими ацилирующими агентами (рис.).

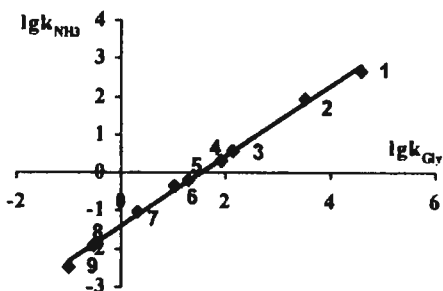


Рис. Зависимость между логарифмами констант скорости реакций аммиака  $k_{NH_3}$  и глицина  $k_{Gly}$  с ацилирующими агентами: 1\* – бензоилхлорид, 2 – 3-НБСХ, 3 – БСХ, 4 – 4-ТСХ, 5\* – фенилсалицилат, 6 – 2,4,6-ТНФЭБК, 7 – 2,4-ДНФЭБК, 8 – 2,6-ДНФЭБК, 9 – 4-НФЭБК (данные из литературных источников обозначены \*)

Таким образом, полученные кинетические данные согласуются с результатами исследования кинетики других реакций *N*-ацилирования и свидетельствуют о существенном вкладе кислотно-основных взаимодействий в растворах аминокислот в эффективную скорость процесса образования сульфонамидной связи.

## ИТОГИ РАБОТЫ

В результате выполненных исследований изучена реакционная способность трех алифатических  $\alpha$ -аминокислот, аммиака, пиперидина и морфолина в ацилировании производными бензойной и бензолсульфоновой кислот в растворителе вода – 1,4-диоксан.

1. По реакционной способности в ацилировании моно-, ди- и тринитрозамещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты изученные аминокислоты располагаются в ряд:  $L$ -пролин > глицин >  $L$ -валин. Для всех изученных аминокислот значения констант скорости реакций с эфирами увеличиваются в ряду: 4-НФЭБК < 2,6-ДНФЭБК < 2,5-ДНФЭБК < 2,4-ДНФЭБК < 2,4,6-ТНФЭБК.
2. С ростом содержания воды в растворителе вода – 1,4-диоксан константы скорости ацилирования аминокислот сложными эфирами увеличиваются, а энергии активации и изменения энтропии активации снижаются.
3. Обнаружен компенсационный эффект по отношению к структуре ацилирующего агента в реакции сложных эфиров с глицином, а также по отношению к составу растворителя в реакции глицина с 4-НФЭБК.
4. Выполнены кинетические исследования реакций аммиака, морфолина и пиперидина с 4-НФЭБК и 2,6-ДНФЭБК. Установлено, что реакционная способность аминосоединений возрастает с увеличением их основности.
5. Исследованы кинетические закономерности аренсульфонилирования аммиака, глицина, пиперидина и морфолина в водном 1,4-диоксане. Установлено, что реакционная способность этих соединений увеличивается в ряду аммиак < глицин < морфин < пиперидин. Проведенные исследования показали, что все изученные сульфонилхлориды превосходят сложные эфиры по величинам констант скорости реакции.
6. Сравнительный анализ полученных кинетических характеристик изученных процессов с литературными данными позволил сделать предположение о единстве механизма реакций ацильного переноса с участием производных ароматических карбоновых и сульфоновых кислот.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях.

Публикации в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинина Н. В., Курицын Л.В. Реакционная способность  $\alpha$ -аминокислот в  $N$ -ацилировании сложными эфирами бензойной кислоты в водном диоксане // Журнал общей химии. — 2010. — Т. 80, вып. 5. — С. 794-797.
2. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В., Кустова Т.П. Влияние растворителя на кинетику реакций  $\alpha$ -аминокислот с активированными нитрогруппой фениловыми эфирами

бензойной кислоты // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. — 2011. — Т. 54, вып. 2. — С. 56-59.

3. Кочетова Л.Б., Кустова Т.П., Калинина Н.В., Ишкулова (Соколова) Н.Р., Луцок В.В. Квантовохимическое моделирование механизма взаимодействия аренсульфонилхлоридов с  $\alpha$ -аминокислотами // Теоретическая и экспериментальная химия. — 2011. — Т. 47, №1. — С. 56-60.
4. Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицын Л.В., Кустова Т.П., Ишкулова (Соколова) Н.Р. Влияние среды и структуры фениловых эфиров бензойной кислоты на скорость ацилирования аммиака // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. — 2011. — Т. 54, вып. 11. — С. 69-73.
5. Соколова Н.Р., Никитина Е.В., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Кустова Т.П. Кинетика аренсульфонилования гетероциклических аминов в водном 1,4-диоксане // Бутлеровские сообщения. — 2012. — Т. 29, №1. — С. 7-14.

#### Другие публикации:

1. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Опарина Л.Е., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В. Квантовохимическая интерпретация реакционной способности активированных эфиров бензойной кислоты в ацилировании алифатических аминосоединений // Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул : мат-лы IV школы-семинара молодых ученых, 20–22 мая 2009, Иваново. — Иваново : ИГХТУ, 2009. — С. 84.
2. Ижова А.В, Ишкулова (Соколова) Н.Р., Гаврилова Г.А., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В. Кинетика ацилирования аммиака и алифатических аминов 2,6-динитрофениловым эфиром бензойной кислоты в системе 1,4-диоксан – вода // Регионы в условиях неустойчивого развития : мат-лы междунар. науч.-практич. конф. 28–30 апреля 2010, Кострома-Шарья. — Кострома : КГУ им. Н.А. Некрасова, 2010. — С. 587-592.
3. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Никитина Е.В., Кочетова Л.Б., Кустова Т.П. Реакционная способность морфолина и пиперидина в аренсульфониловании в водном 1,4-диоксане // Регионы в условиях неустойчивого развития : мат-лы междунар. науч.-практич. конф. 28–30 апреля 2010, Кострома-Шарья. — Кострома : КГУ им. Н.А. Некрасова, 2010. — С. 592-596.
4. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Калинина Н.В., Ижова А.В., Гаврилова Г.А. Кинетика ацилирования аммиака, алифатических аминов и глицина 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в системе 1,4-диоксан – вода // Молодая наука – пожарной безопасности XXI века : мат-лы межвузовского науч.-практич. семинара. Иваново : ГПС МЧС, 2010. — С. 29-33.
5. Никитина Е.В., Ишкулова (Соколова) Н.Р., Калинина Н.В. Кинетика аренсульфонилования аммиака в водном 1,4-диоксане // Молодая наука

- пожарной безопасности XXI века: мат-лы межвузовского науч.-практич. семинара. Иваново: ГПС МЧС, 2010. — С. 55-60.
6. Ишкулова (Соколова) Н.Р. Реакционная способность глицина при N-ацилировании сложными эфирами бензойной кислоты в водно-диоксановом растворителе // Ломоносов: мат-лы докладов XVI Междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, 13–18 апреля 2009, Москва. — Москва: МГУ, 2009. — С. 20.
  7. Ишкулова (Соколова) Н.Р. Влияние строения замещенных фениловых эфиров бензойной кислоты на кинетику их реакций с глицином и L-пролином // Молодая наука в классическом университете: тезисы докладов науч. конф. фестиваля студентов, аспирантов и молодых учёных, 20–24 апреля 2009, Иваново. — Иваново: ИвГУ, 2009. — С. 47-48.
  8. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Опарина Л.Е., Калинин Н.В. Реакционная способность глицина и L-пролина при взаимодействии со сложными эфирами бензойной кислоты в водно-диоксановом растворителе // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: мат-лы XIX Всероссийской молодежной науч. конф. 27–29 апреля 2009, Екатеринбург. — Екатеринбург: УрГУ, 2009. — С. 241-242.
  9. Опарина Л.Е., Ишкулова (Соколова) Н.Р., Калинин Н.В., Кустова Т.П. Реакционная способность  $\alpha$ -аминокислот при взаимодействии с нитрозамещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты в растворителе вода-диоксан разного состава // Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем: тезисы докладов IV Региональной конф. молодых ученых (Крестовские чтения), 17-20 ноября 2009, Иваново. — Иваново: ИХР РАН, 2009. — С. 108-109.
  10. Ишкулова (Соколова) Н.Р. Кинетика аренсульфонилирования пиперидина и морфолина в растворителе вода - 1,4-диоксан // Молодая наука в классическом университете: тезисы докладов IX фестиваля студентов, аспирантов и молодых учёных ИвГУ, 20–30 апреля 2010, Иваново. — Иваново: ИвГУ, 2010. — С. 70.
  11. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Никитина Е.В. Кинетика аренсульфонилирования аммиака в системе вода – диоксан // Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем: мат-лы V Региональной конф. молодых ученых (Крестовские чтения), 16-19 ноября 2010, Иваново. — Иваново: ИХР РАН, 2010. — С. 78-79.
  12. Кочетова Л.Б., Калинин Н.В., Кустова Т.П., Ишкулова (Соколова) Н.Р. Квантово-химическое моделирование пути реакции аммиака с фениловыми эфирами бензойной кислоты с учетом влияния растворителя // Молекулярное моделирование: тезисы докладов 7-й Всеросс. конф. 13-15 апреля 2011, Москва. — Москва: ГЕОХИ РАН, 2011. — С. 100.
  13. Ишкулова (Соколова) Н.Р. Кинетика реакций гетероциклических аминов и аммиака с аренсульфонилхлоридами в системе вода – 1,4-диоксан // Молодая наука в классическом университете: тезисы докладов научных

- конф. фестиваля студентов, аспирантов и молодых учёных, 25–29 апреля 2011, Иваново. — Иваново : ИвГУ, 2011. — С. 52.
14. Ишкулова (Соколова) Н.Р., Кочетова Л. Б., Калинина Н. В., Кустова Т.П. Влияние сольватации на кинетику реакций  $\alpha$ -аминокислот с активированными нитрогруппой фениловыми эфирами бензойной кислоты // Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах : тезисы докладов XI Междунар. конф.; Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем (Крестовские чтения) : тезисы докладов VI конф. молодых ученых 10-14 октября 2011, Иваново. — Иваново : ИХР РАН, 2011. — С. 154.
15. Никитина Е.В., Соколова Н.Р. Реакционная способность аммиака при взаимодействии с хлорангидридами бензойной и сульфоновых кислот в водном 1,4-диоксане // Молодая наука в классическом университете : тезисы докладов науч. конф. фестиваля студентов, аспирантов и молодых учёных, 23-27 апреля 2012, Иваново. — Иваново : ИвГУ, 2012. — С. 58-59.



**Соколова Наталья Равильевна**

**АЦИЛИРОВАНИЕ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ,  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ И АММИАКА  
ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОЙНОЙ И БЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ  
КИСЛОТ В ВОДНОМ 1,4-ДИОКСАНЕ**

**Специальность 02.00.03 – органическая химия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Подписано в печать 20.11.2012 г.

Формат 60 × 84 1/16. Бумага писчая. Печать плоская.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Издательство «Ивановский государственный университет»

153025 Иваново. Ул. Ермака. 39.

Тел. (4932) 93-43-41 E-mail: publisher@ivanovo.ac.ru





10~